223

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1909 — THÈSE — N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 1er Avril 1909, à 1 heure

PAR

A. MARDAT
Licencié ès Sciences

LA TYPHO-MALARIA

Président : M. BAR, *professeur*

Juges MM. POZZI, *professeur*
LENORMANT, *agrégé*
JEANNIN, *agrégé*

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
HENRI JOUVE, Éditeur
15, rue Racine, 15
—
1909

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN	M. LANDOUZY
PROFESSEURS	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	GARIEL
Chimie organique et Chimie générale	GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	BOUCHARD
Pathologie médicale	BRISSAUD DEJERINE
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE
Anatomie pathologique	Pierre MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	HARTMANN
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	GILBERT
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	HAYEM DIEULAFOY DEBOVE LANDOUZY
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND
Clinique chirurgicale	DELBET QUENU RECLUS SEGOND
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN
Clinique d'accouchements	PINARD BAR RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN

Agrégés en exercice

MM.

AUVRAY	CUNEO	LAUNOIS	NOBECOURT
BALTHAZARD	DEMELIN	LECENE	OMBREDANNE
BRANCA	DESGREZ	LEGRY	POTOCKI
BEZANÇON (F.)	DUVAL (P.)	LENORMANT	PROUST
BRINDEAU	GOSSET	LOEPER	RENON
BROCA (A.)	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL
CARNOT	JEANSELME	MARION	SICARD
CASTAIGNE	JOUSSET (A.)	MORESTIN	ZIMMERN
CLAUDE	LABBE (M.)	MULON	
COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE
ET DE MON PÈRE

A LA MÉMOIRE
DE M. ET DE Mme J.-L. GRODET

Hommage de profonde reconnaissance.

A MES AMIS

Mardat

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL BAR

Chirurgien et Accoucheur des Hôpitaux
Membre de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'honneur.

LA TYPHO-MALARIA

INTRODU CTION

Symbioses microbiennes. — Associations morbides

C'est une notion de bactériologie banale que l'exaltation d'un germe pathogène, par l'adjonction d'un autre germe à sa culture ; tel microbe, presque indifférent jusque-là, trouve soudain une énergie nouvelle, devient infiniment virulent, une fois qu'il est associé à une autre espèce microbienne.

Ces deux germes ne se contentent pas d'ailleurs d'additionner leurs effets, ils les multiplient ; ils ne se bornent pas à agir chacun de leur côté, ils se complètent l'un l'autre, modifient même parfois leurs façons de réagir. *Exaltation de virulence, modifications d'action,* tels sont les deux caractères qui résultent de la *symbiose microbienne.*

C'est à chaque pas de la pathologie que nous trouvons réalisée cette association.

Pourquoi donc cette plaie, souillée de terre, plaie anfractueuse, mal pansée, expose-t-elle le malade au tétanos, plus que celle-ci, également souillée de terre, mais largement désinfectée et pansée ? Parce que dans l'une, les germes d'infection secondaire viendront donner aux bacilles *de Nicolaïer* le coup de fouet, nécessaire sans doute, pour favoriser la sécrétion de la toxine tétanique ; tandis que dans l'autre, ces mêmes bacilles, non exaltés dans leur virulence, ne vont pas entrer en activité, et mourront sur place, sans retentir sur l'organisme.

Pourquoi cet enfant, rougeoleux ou coquelucheux, soigné dans une pièce bien aérée, a-t-il les plus grandes chances de guérir sans complication, tandis qu'à l'hôpital, dans une salle encombrée, il serait la proie à peu près certaine de la broncho-pneumonie ou d'otites graves ?

Parce que dans le premier cas, le germe, cause première de l'affection, évolue pour son propre compte, tout seul, normalement, avec une virulence moyenne ; tandis que dans le second cas, il se produirait *une infection secondaire ;* un autre germe pathogène viendrait combiner ses effets à ceux du germe primitif, et il en résulterait une symbiose, dont la caractéristique est justement d'intensifier la virulence des germes et d'aggraver considérablement leurs manifestations.

Nous pourrions multiplier ces exemples. Avant

d'aborder l'étude de notre thèse, nous voulons encore signaler un point de pathologie générale qui, indirectement, se rapporte à notre sujet.

Les auteurs anciens affectionnaient particulièrement les termes de maladies *antagonistes*. Il était courant d'admettre que telle maladie était *antagoniste* de telle autre. On opposait ainsi la *syphilis à la tuberculose ; l'emphysème à la tuberculose ; l'arthritisme* à la *tuberculose ;* le *paludisme* à la *fièvre typhoïde*. Que sont devenues ces notions, à la lueur des données scientifiques nouvelles ? *Ricord* a créé le terme de *scrofulate de vérole*, qui montrait la possibilité d'union de la *scrofule* et de la *syphilis ;* et des recherches récentes lui donnent pleinement raison.

M. le professeur *Landouzy* a démontré combien, loin d'être antagonistes, l'emphysème et la tuberculose avaient des points de contact.

Loin de rechercher des antagonismes, les doctrines modernes s'efforcent de montrer combien une maladie permet facilement l'éclosion d'une autre maladie. On a isolé, notamment, tout un groupe d'affections : *rougeole*, *coqueluche*, *fièvre typhoïde*, etc., dont l'action est dite *tuberculisante*.

Voilà donc deux ordres de fait : 1° *rôle des associations microbiennes ;* 2° *influence prédisposante de telle affection sur l'éclosion de telle autre infection ;* qui sont à l'heure actuelle parfaitement établis.

La réalité de ces deux constatations, les conclusions d'ordre biologique et pathologique qu'il était possible d'en tirer, nous ont incité à essayer d'en

montrer leur bien-fondé, en ce qui concerne l'association du paludisme et de la fièvre typhoïde, c'est-à-dire la forme spéciale de *typho-malaria*, bien étudiée déjà par de nombreux auteurs. Nous avons pu nous-même l'observer, et nous avons eu malheureusement, à en déplorer les effets, sur la personne d'un ami très cher, enlevé prématurément à notre affection.

Il nous a paru bon alors d'en reprendre l'étude.

La gravité des associations microbiennes au cours de la dothiénentérie est, à l'heure actuelle, parfaitement reconnue. On a suffisamment insisté sur les septicémies secondaires au cours de la fièvre typhoïde et sur leur importance. M. Caussade a rapporté des associations de tétanos et de fièvre typhoïde avec mort rapide ; la gravité et l'allure particulière de la dothiénenterie, causée par l'ingestion d'huîtres, paraît également relever d'associations microbiennes. On sait que, au cours de cette affection, la moindre érosion muqueuse et cutanée peut devenir suivant le germe, le siège, ou d'un volumineux abcès chaud, ou d'un phlegmon diffus rapidement mortel. Mais dans tous ces cas, il s'agit d'associations réalisées au cours de la dothiénentérie. D'autres fois, le germe qui vient s'unir au bacille d'Eberth est plus différencié ; il s'agit de diphtérie par exemple, et l'on sait le caractère sérieux de ces associations.

Parfois le typhique, à l'occasion de son infection éberthienne, aggrave, réveille une tuberculose jus-

que-là modérée ou latente ; ou bien prépare en son organisme affaibli, un terrain propice au développement *du bacille de Koch.*

Associations microbiennes, porte ouverte à d'autres infections ultérieures, voilà ce que nous trouvons toujours.

Il nous a paru intéressant, à la lumière de ces constatations, d'envisager dans un même ordre d'idées, les actions et les réactions réciproques de l'*hématozoaire de Laveran* et *du bacille d'Eberth.*

A première vue, on ne voit pas ce qui empêcherait de considérer le rôle de l'hématozoaire comme identique à celui d'un microbe banal, susceptible de venir modifier, exalter la virulence du bacille typhique ; au besoin d'affaiblir suffisamment l'organisme, pour permettre précisément au bacille d'infecter plus commodément l'organisme ; et inversement, de se demander l'effet produit par une infection éberthienne sur le paludisme en évolution ou sur le paludisme à venir.

Et cependant, que de discussions a soulevé ce problème, qui nous paraît devoir être envisagé à de multiples points de vue ?

1° *L'association de malaria et de typhoïde est-elle possible ?*

2° *Si cette association se réalise, quelles sont les différentes modalités d'évolution qu'il est possible de rencontrer ?*

3° *De l'association de ces deux processus morbides, peut-on, à l'avance, prévoir pour l'une ou pour l'au-*

tre des affections, une gravité plus grande, une durée plus longue, etc ?

4° *L'une ou l'autre de ces deux affections, exerce-t-elle, l'une vis-à-vis de l'autre, une action favorisante, prédisposante, etc ?*

5° *Le traitement doit-il s'adresser aux deux affections ou exclusivement à l'une seulement, etc. ?*

6° *Existe-t-il enfin, de l'évolution en commun de ces deux affections, des modifications sanguines intéressantes, soit au point de vue hématologique (formule leucocytaire) ; soit à celui des propriétés du sérum (agglutination, fixation, etc.) ; soit en ce qui concerne la bactériologie (présence de l'hématozoaire, hémoculture du bacille d'Eberth)* ?

Nous ne pourrons qu'ébaucher ce dernier chapitre, dont nous ne méconnaissons pourtant pas l'intérêt, parce que, peu rompu aux manœuvres de laboratoire, il nous a été difficile de multiplier les recherches en présence des cas que nous observions.

Cependant, nous exposerons à ce sujet toutes les connaissances qu'il nous a été possible de réunir en ce qui a trait à l'effet produit sur l'organisme, par la symbiose, bacille d'Eberth et hématozoaire ; et sur la notion de causalité déterminante, réunissant fièvre typhoïde et paludisme.

Sans entrer encore dans le détail de notre sujet, il nous faut constater que la réalisation de cette association nous paraît actuellement facile à concevoir. Elle n'a pas semblé toujours telle aux auteurs qui se sont occupés de la question.

Nous verrons comment, après avoir considéré le paludisme et la fièvre typhoïde comme des maladies antagonistes avec *Boudin*, ils en sont, peu à peu, arrivés à admettre la coexistence de ces deux affections.

Nous exposerons les différentes théories soutenues sur la réalité de cette coexistence et sur son interprétation, ne discutant toutefois que les plus récentes, celles dont les hypothèses s'appuient sur des faits cliniques et anatomo-pathologiques bien démontrés.

A notre tour, nous essaierons de montrer le bien-fondé de ces théories ; pour cela nous nous adresserons à la clinique, à l'anatomie pathologique et surtout à la bactériologie dont le résultat positif nous paraît un argument sans réplique en faveur de notre thèse. Nous verrons toutefois comment ces recherches bactériologiques bien conduites pourraient permettre de scinder l'étude de la *typho-malaria*, celle-ci n'étant pas toujours une malaria associée à une infection éberthienne vraie, mais une malaria associée, dans certains cas, soit à du colibacille, soit à des paratyphiques.

Nous appuierons cet exposé d'observations — que nous n'avons pas voulu multiplier, ce qu'il eût été facile de faire — dans lesquelles l'étude des faits est suffisamment démonstrative.

Il ne nous restera plus qu'à indiquer brièvement le traitement approprié. Les conclusions se dégageront aisément de cet exposé. La plus importante sera la conclusion tirée de l'examen bactériologique

prouvant la coexistence de l'hématozoaire et du bacille d'Eberth.

Avant d'aborder la partie détaillée de notre travail, nous tenons à adresser nos vifs remerciements aux Maîtres qui nous ont guidé dans nos études médicales. et particulièrement à M. le professeur *Paul Bar*, qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse et que nous prions d'agréer l'hommage de notre profonde reconnaissance.

HISTORIQUE

Avant 1836, on vivait en France sur les idées de *Boudin* qui soutenait l'antagonisme entre le paludisme et la fièvre typhoïde.

Les premières observations de dothiénentérie au cours de la malaria datent de 1840. *L. Laveran* constatait la simultanéité de ces deux infections. Ces constatations cliniques étaient d'ailleurs un peu postérieures à des faits anatomiques rapportés quelques années auparavant, en 1835, par *Maillot*, qui releva des lésions intestinales typhoïdiques chez des sujets qui avaient succombé à des fièvres paludéennes. *Woodeword*, pendant la guerre de la *Rébellion*, en 1862, *Jacquot*, en 1863, en Italie, admettaient l'existence d'une maladie hybride à laquelle les Anglais donnent le nom de *typho-malarial fever*. Cette question fut discutée au *Congrès de Philadelphie* en 1876, et la tendance générale des congressistes fut de conclure qu'il ne s'agissait pas d'une entité morbide spéciale, mais de deux entités distinctes, résultant de l'influence combinée des causes qui produisent la malaria et la dothiénentérie.

Depuis cette époque, *A. Laveran*, *Helsch* et *Sorel*,

en Algérie, *Métropolski*, pendant la guerre des Balkans, ont noté des cas de typho-palustre. Des observations analogues furent faites au *Soudan*, au *Tonkin*, à *Madagascar*, aux *Antilles*. Nous étudierons d'ailleurs la distribution actuelle du typho-paludisme.

Il convient tout d'abord de préciser la question dite de proportionnalité de ces associations, et d'exposer les différentes théories successivement émises pour affirmer ou nier la réalité de l'association typho-palustre.

DISCUSSIONS DOCTRINALES

Exposé des théories

On peut résumer comme suit, les opinions émises sur les relations de la fièvre typhoïde et du paludisme :

1° Il y a *antagonisme* entre le paludisme et la typhoïde. Les localités palustres se distinguent par la rareté de la fièvre typhoïde : *c'est la théorie de Boudin* ;

2° *Théorie de la transformation.* — *Colin* et *Corre* admettaient que la typhoïde naissait de la malaria par suite de *congestions intestinales répétées* ;

3° Entre la fièvre typhoïde et la fièvre palustre, on doit concevoir l'existence d'un groupe de fièvres hybrides, dépendant à la fois de l'une et de l'autre ; et pour lequel les auteurs anglais ont proposé la dénomination de *typho-malarial fever* ;

4° Le typho-paludisme n'est qu'*une modalité de la typhoïde. C'est la théorie de Borelli.*

En 1895, *Yersin*, dans une note succincte sur une épizootie des buffles, sur la typho-malariane et la bilieuse hématurique, rapporte que, à *Nossi-Bé*, l'autopsie d'un malade qui avait présenté les symptômes

de la typho-malariale typique, lui a révélé la présence du bacille d'Eberth dans la rate. « Ce résultat, dit-il, apporte une confirmation à l'opinion de M. *Treille*, médecin inspecteur général des colonies, que cette affection prétendue malarienne n'a rien de commun avec le paludisme, et qu'elle n'est qu'une *fièvre typhoïde modifiée plus ou moins dans ses manifestations cliniques, par le climat sous lequel elle évolue.*

Dans le même sens, *Andrès*, en 1895, dit que fréquemment il ne trouvait que le bacille d'Eberth dans le sang des typho-malariques ;

5° *Aitken* et *Obedenare* considèrent la typho-malariale comme *une malaria grave*.

6° Le paludisme et la fièvre typhoïde sont des *entités morbides parfaitement distinctes* aux points de vue de l'étiologie, de l'anatomie pathologique, du traitement qu'elles réclament ; et ne présentent que des ressemblances cliniques superficielles. Il n'existe du reste aucun antagonisme entre ces deux maladies qui règnent souvent dans les mêmes localités et qui ne confèrent aucune immunité l'une pour l'autre. C'est la théorie soutenue par *Woodword*, *Kelsch* et *Kiener*, *Godfrey*, *Kolinden*, *Vincent* et *Laveran*. Ce sera celle à laquelle nous nous rallierons.

Exposé des arguments en faveur de ces théories

Nous écarterons tout de suite les théories abandonnées. Nous n'exposerons, puis ne discuterons que les doctrines actuellement en cours.

La théorie de *l'antagonisme* ne compte plus aucun partisan. Les faits qui la condamnent sont nombreux et d'une observation si facile, qu'il faudrait un degré d'obstination bien extraordinaire pour accepter l'opinion de Boudin qui, du reste, a rencontré de tout temps une vive opposition.

La *typho-malarial fever*, telle que la conçoivent les auteurs anglais dans toutes ses lignes, entité morbide particulière à germe spécial (*Cautlans*, *Carnstens*, *Mourson*) n'a plus un seul défenseur. MM. *Bacelli* et *Ascolli* disent n'avoir jamais observé cette forme à Rome, où cependant la fréquence du paludisme et de la fièvre typhoïde devrait favoriser son développement. (*Bacelli subcontina tifoïdea*, *Roma*, 1876.)

La thèse de *Borelli* qui fut très combattue, en particulier par *Maget*, médecin de la marine, a été ruinée sans peine. En effet *Quenec*, à *Majunga*, rapporte une liste importante d'autopsies de typho-malariales sans lésions intestinales. Ces faits ont été confirmés par d'autres observateurs.

Deux doctrines restent somme toute, en présence :

La typho-malaria est-elle une malaria grave ?

La typho-malaria constitue-t-elle deux entités morbides pouvant coexister ?

La première est celle que soutient actuellement *Léon Audain, d'Haïti*, ancien interne des hôpitaux de Paris, dans son *Traité de Pathologie intertropi-*

cale, doctrine et clinique. C'est également l'opinion d'*Aitken.*

Les observations que nous rapportons sont tout à fait opposées à cette manière de voir.

Voyons tout d'abord les arguments d'Audain.

Si vous ouvrez actuellement un traité quelconque de pathologie interne, dit cet auteur, vous lirez, au chapitre consacré à la malaria, de longs développements sur les associations possibles de cette affection, et sur la proportionnalité de ces associations. Je crois, malgré l'autorité de ceux — et combien nombreux sont-ils ! — qui défendent cette opinion, qu'elle est inexacte et contraire à la réalité scientifique des faits ; je crois que la vérité ne se fera réellement jour que lorsqu'on voudra reconnaître pour tous les organes, un fait, dont l'évidence est patente pour la plupart des auteurs, que des causes multiples et différentes dans leur essence produisent dans les tissus et organes des altérations qui peuvent être identiques ; qu'en un mot, aucune altération anatomique ne peut être en général considérée comme *pathognomonique* d'une affection.

Toute cause agissant sur les cordons postérieurs de la moelle et déterminant par exemple une *sclérose* de ces cordons, produira le même tableau symptomatique, sans qu'on puisse dire que cette sclérose soit le fait exclusif de telle ou telle maladie. Toute cause agissant sur le tissu conjonctif interstitiel du rein et du foie, déterminera la *néphrite interstitielle* ou la *cirrhose du foie*, sans qu'il soit permis d'affirmer

que cette sclérose organique soit le fait, la caractéristique d'une affection spéciale. L'étude plus approfondie de l'étiologie a du reste démontré que cette sclérose pouvait être le résultat de causes pathogènes variées. On reconnaît l'exactitude de cette notion, non seulement pour les processus sclérosiques à évolution lente, mais aussi pour les processus aigus. Lisez les néphrites aiguës, et vous constaterez qu'elles peuvent être produites par des causes absolument diverses, aboutissant au même résultat: la lésion parenchymateuse du rein. Je pourrais multiplier ces exemples.

Lorsqu'il s'agit de l'intestin, on semble absolument perdre de vue cette notion si simple et si vraie. Telle lésion devient pathognomonique du choléra; telle autre de la fièvre typhoïde; une troisième de la dysenterie. En émettant pareille affirmation, on oublie que, si réellement dans ces affections il existe des lésions assez spéciales et assez caractérisées, cette spécialisation et cette uniformité de caractères dépendent non seulement d'une action élective de la cause agissante, mais aussi de son intensité et n'excluent nullement, en tout cas, l'électivité et l'intensité d'autres causes possibles. Et si ces deux facteurs sont égaux dans deux ou plusieurs maladies différentes, la lésion anatomo-pathologique ne saurait être qu'identique dans ces cas.

La fièvre typhoïde, le fait est incontestable, offre une grande affinité pour les plaques de Peyer. Quelle en est la raison? Sans aucun doute parce que l'inten-

sité de la manifestation intestinale est assez grande dans cette affection pour atteindre l'intestin dans toutes ses parties. Je n'en veux pour preuve que ces cas de dothiénentérie légère, où ces plaques sont à peine tuméfiées. Si la malaria s'attaque à l'intestin, il faut bien s'attendre à la voir produire des lésions variables suivant l'intensité. Personne ne conteste ces lésions.

La congestion est admise, la phlegmasie de l'estomac et de l'iléon est reconnue ; les atteintes folliculaires sont classiques. Corre signale même des lésions ulcératives dans les fièvres paludéennes pseudo-continues, ne sachant du reste s'il doit les attribuer *à un composé typho-malarien*, ou à *une modification par imprégnation septique autochtone*. Mais si, par hasard, les plaques de Peyer, dans le cours d'une malaria grave se trouvent tuméfiées, ulcérées, immédiatement la fièvre typhoïde se dresse ; elle seule peut s'attaquer aux plaques de Peyer. Cependant il est impossible de supprimer d'un trait de pensée la malaria trop manifeste ; une ressource suprême se présente, on crée pour sortir d'embarras une hybridité, on dit qu'il y a *typho-malaria*. Je m'élève énergiquement contre cette manière de voir.

La fièvre typhoïde est une maladie infectieuse qui détermine une congestion de la muqueuse intestinale, une tuméfaction plus ou moins grande des follicules isolés et des follicules agminés qui constituent les plaques de Peyer. Celles-ci, soit par suite de l'inflamma-

tion et des troubles circulatoires qui en résultent, soit par suite de troubles trophiques, peuvent s'ulcérer plus ou moins profondément. Ces complications organiques, après la période de toxicité, donnent lieu à un ensemble de symptômes qui constituent le tableau clinique de la fièvre typhoïde. Voilà, sans entrer de nouveau dans les discussions que j'ai exposées au chapitre dothiénentérie, la maladie réduite pour ainsi dire à sa plus simple expression.

La malaria qui, de l'avis de tous, produit la congestion parfois intense et la phlegmasie de la muqueuse intestinale, peut-elle produire la tuméfaction et l'ulcération des plaques de Peyer ? *A priori*, je ne vois pas pourquoi elle ne le ferait pas ; mais l'étude du génie de cette affection va nous prouver qu'elle le fait et doit le faire.

Le poison palustre, nous l'avons vu, agit sur les globules sanguins qu'il détruit. L'hémoglobine, comme l'ont si bien montré *Kelsch et Kiener*, éliminée en général par le foie, sous forme de pigments biliaires, parfois par les reins (urines hémoglobinuriques) impressionne tous les tissus et organes de l'économie qui la transforment en un pigment ocre. L'estomac et l'intestin, pas plus que les autres organes, n'échappent à cette infiltration ; et les manifestations gastro-intestinales de la malaria, même dans les formes légères, prouvent bien que le tube digestif, dont les glandes sont si nombreuses, plus nombreuses que partout ailleurs, n'est pas le dernier à ressentir l'impression du pigment.

Comment agit ce pigment dans les différents organes ? Le remarquable travail de Kelsch et Kiener nous l'apprend. Qu'il s'agisse du foie ou des reins, le pigment ocre, lorsqu'il est abondant, détermine par l'irritation que produit sa présence, des phénomènes de congestion, des phénomènes de phlegmasie, « des troubles trophiques variables suivant sa quantité et suivant la propriété des éléments anatomiques ».

L'intestin, seul de tous les organes, ferait-il exception à cette règle ? Evidemment non, comme le prouve la fréquence clinique des manifestations gastro-intestinales de la maladie, comme le démontrent aussi les autopsies de Kelsch et Kiener, où des phénomènes de congestion et de phlegmasie bien caractérisés ont été signalés : « la muqueuse est hyperémiée et les follicules clos de l'intestin sont un peu saillants ».

Y a-t-il quelque condition d'ordre anatomique capable de s'opposer à la tuméfaction et à l'ulcération par la malaria des plaques de Peyer ? Je n'en vois pas. Les follicules agglomérés comme les follicules isolés sont des organes lymphoïdes.

Les cellules mélanifères occupent, il est vrai, plus particulièrement les gaines vasculaires, mais nous savons qu'elles se rapprochent parfois des voies lymphatiques (*Kelsch* et *Kiener*) ; nous savons aussi que le pigment ocre s'infiltre partout. Ces agglomérats de follicules clos, dont la richesse vasculaire est si grande, tout en immobilisant les cellules mé-

lanifères, en s'infiltrant d'autre part de pigment ocre, en subissant les troubles divers que produisent partout ailleurs la mélanémie et le pigment ocre : congestion, inflammation, troubles trophiques, devront-ils néanmoins échapper quand même à la tuméfaction à l'ulcération et aux troubles trophiques, uniquement parce que la fièvre typhoïde agit aussi sur eux en les tuméfiant, en les ulcérant et en produisant des eschares ? Pareille affirmation blesserait, je crois, la saine logique.

Les lésions sont des plus marquées dans le gros intestin et dans la dernière partie de l'intestin grêle. C'est près de la valvule iléo-cæcale que les plaques de Peyer sont le plus sérieusement altérées, comme du reste dans la fièvre typhoïde. Pourquoi cette impression pathologique plus grande de la dernière portion de l'intestin grêle dans la malaria comme dans la fièvre typhoïde, pourquoi la prédominance des lésions du gros intestin dans la malaria ? Y a-t-il quelque condition physique, physico-chimique ou anatomique spéciale qui la commande ? Nous ne le savons pas.

Nous avons tenu à résumer toute cette théorie, fort ingénieusement établie et défendue, il faut le reconnaître ; nous l'avons fait d'autant plus qu'elle ne nous paraît ni probante ni définitive.

Si, en effet, pour affirmer l'association des deux affections, nous n'avions que des données anatomo-pathologiques ; si nous ne pouvions conclure à fièvre typhoïde et paludisme qne sur une table d'au-

topsie, en présence de plaques de Peyer ulcérées, ou de rate volumineuse ; si nous devions nous en tenir à ce seul examen macroscopique, il est évident que les arguments exposés par cet auteur seraient du plus haut intérêt. Seulement ne savons-nous pas que parfois la tuberculose peut créer au niveau de l'intestin des lésions analogues à celles de la typhoïde ? N'est-il pas prouvé, par contre, que la fièvre typhoïde peut, dans certains cas, rester uniquement une septicémie sans localisation électivement intestinale ? Enfin nous n'ignorons pas les difficultés considérables qu'on éprouve quelquefois, à déceler la cause intime d'un processus morbide, rien que sur des constatations anatomo-pathologiques faites à l'autopsie.

Néanmoins, loin de rejeter les arguments exposés plus haut, nous les faisons nôtres et nous ajoutons : il ne faut pas demander à cette étude anatomo-pathologique plus qu'elle ne peut donner. Elle nous montre certaines lésions paraissant résulter, les unes du paludisme, les autres de la dothiénentérie ; mais la signature de l'affection causale ne pourra être donnée que par l'examen histologique. Complétons donc le travail.

Cherchons dans la rate, dans les plaques de Peyer, par les procédés spéciaux de coloration, la présence du bacille d'Eberth, de l'hématozoaire de Laveran. Adressons-nous directement au sérum sanguin de notre malade ; examinons ses matières et faisons

table rase des discussions stériles pour ne nous occuper que de faits précis.

Nous grouperons sous trois chefs les arguments que nous appuyons sur nos observations.

Ces arguments tendront à prouver la coexistence des deux entités morbides dont la typho-malaria est la résultante :

1° *Arguments tirés de l'étiologie ;*

2° *Arguments tirés de l'aspect clinique et de l'évolation de l'affection ;*

3° *Arguments bactériologiques ;*

4° *Arguments anatomo-pathologiques ;*

1° *Arguments étiologiques tirés de l'étude des influences qui agissent sur le paludisme et la fièvre typhoïde.*

Un fait semblerait donner raison à la doctrine que nous combattons : les conditions de milieu qui favorisent le développement des deux maladies sont très différentes. Le paludisme règne dans les endroits bas, humides, peu habités, en dehors des grands centres de population ; il atteint de préférence les individus qui vivent en dehors des villes, qui travaillent la terre ou couchent en plein air. La fièvre typhoïde a, au contraire, une prédilection pour les grandes agglomérations urbaines, et l'encombrement est un de ses facteurs principaux.

Mais cette différence est plus apparente que réelle, car ces conditions de milieu n'ont rien d'absolu ; et

les faits sont les meilleurs arguments qu'on peut opposer à cette remarque théoriquement vraie.

La fièvre typhoïde, en effet, a été observée dans les foyers les plus intenses du paludisme, à *Madagascar*, aux *Indes*, à *Java*, à *Sumatra*, aux *Antilles*.

En consultant les statistiques de l'armée italienne, dans le rapport sur l'état sanitaire de l'armée italienne de Laveran (*Archives de méd. milit.*, 1883, t. I, p. 195), on trouve que la fièvre typhoïde règne partout et que les provinces les plus éprouvées par le paludisme ne sont pas épargnées par la fièvre typhoïde.

2° *Arguments tirés des faits cliniques*

Nous n'insisterons pas pour le moment, sur ce point particulier de la question qui renferme en quelque sorte une pétition de principes ; n'étant autorisé à faire une description clinique de cette association que lorsque nous aurons apporté des arguments convaincants à l'appui de notre doctrine, c'est-à-dire, établissant la réalité de cette association typho-malarienne.

3° *Arguments bactériologiques et étiologiques*

On conçoit toute l'importance des renseignements fournis par la recherche de l'hématozoaire de Laveran et du bacille d'Eberth, dans le sang des malades soupçonnés d'être atteints à la fois de paludisme et de fièvre typhoïde.

Nous ne mentionnerons pas les différents procédés d'observation, bien indiqués par Laveran, pour

rechercher l'hématozoaire, ni les différentes formes que ce parasite peut affecter suivant le moment où l'examen hématologique est effectué. Nous nous contenterons de rappeler rapidement, comment on peut facilement, chez un individu, déceler une infection éberthienne.

Le procédé le plus sûr, le plus précoce, est l'*inoculation*. Il a été peu employé jusqu'ici en ce qui concerne la forme spéciale que nous étudions ; et cependant, nous avons la conviction qu'il servirait souvent à révéler une septicémie éberthienne surajoutée à l'infection palustre.

Le deuxième procédé est l'*agglutination*, suivant la méthode de *Widal*. C'est le plus courant, le plus pratique à réaliser et dont nous verrons, tout à l'heure, les conséquences au point de vue qui nous intéresse particulièrement.

Le troisième procédé est l'*isolement* du bacille d'Eberth dans les matières fécales, soit en cultivant les matières sur les milieux spéciaux : *gélose lactosée*, *tournesolée*, permettant un isolement rapide du coli et du bacille typhique ; soit spécialement par le procédé du *gélo-diagnostic*, tel que l'a réalisé M. le professeur *Chantemesse*.

Des recherches biologiques récentes ont mis enfin en lumière des procédés nouveaux, grâce auxquels on peut révéler en un sérum l'existence de *sensibilisatrice spécifique*. Nous faisons allusion au *phénomène de la déviation du complément*, dit encore *phénomène de Bordet et Gengou*, appliqué pour la

première fois au diagnostic de la fièvre typhdoïde par *Widal et Le Sourd.*

Grâce à ce procédé, on a pu quelquefois, avant l'apparition des agglutinations spécifiques, mettre en évidence l'existence de sensibilisatrices spécifiques. Il nous semble que ce procédé pourrait trouver son application également dans le diagnostic du paludisme. On pourrait y réaliser ce que *Wasserman* et *Levaditi* ont obtenu dans la syphilis. Par un moyen détourné, on pourrait révéler dans le sang des paludéens, à l'aide de la réaction de fixation, une sensibilisatrice spécifique. Cela n'a jamais été tenté, à notre connaissance, mais nous nous permettons d'indiquer comment nous en concevons l'exécution, en utilisant ce que nous savons des autres manières de réaliser cette expérience de fixation.

Dans la syphilis, la lèpre, le kyste hydatique, les auteurs ont employé comme *antigène*, le foie d'un fœtus syphilitique, riche en trépomènes ; un léprome contenant beaucoup de bacilles de Hansen ; un liquide de kyste, etc. A l'aide de cet antigène, ils ont réalisé dans le sérum à examiner, la combinaison avec la sensibilisatrice spécifique, combinaison qui entraîne fatalement la déviation, la fixation du complément d'un sérum neuf. Pour rendre évidente cette déviation, il suffit d'essayer d'obtenir, avec un sérum ainsi traité, mis au contact d'un sérum riche en complément et spécialement hémolysant vis-à-vis de certains globules rouges, lavés, l'hémolyse de globules rouges ; l'absence d'hémolyse indiquant

alors l'existence de sensibilisatrice spécifique dans le sérum examiné.

Pour réaliser une pareille fixation en ce qui concerne le paludisme, il n'y aurait qu'à trouver l'antigène. Il pourrait être fourni par un culot de sang, au moment d'une crise, par la pulpe de rate, etc., et l'on arriverait peut-être ainsi à révéler la nature palustre de l'affection, dans certains cas où la recherche de l'hématozoaire est négative, comme l'a bien montré Laveran.

Ces données bactériologiques et biologiques nous permettent plusieurs déductions :

1° D'affirmer qu'il n'y a pas antagonisme entre le paludisme et la fièvre typhoïde.

Certains paludéens avérés ont parfaitement pu contracter dans la suite la fièvre typhoïde, dûment constatée par l'existence de la séro-réaction.

Cette affirmation n'avait d'ailleurs pas attendu la confirmation bactériologique pour s'imposer ; depuis longtemps les idées de Boudin étaient abandonnées ;

2° De mieux affirmer la coexistence possible et fréquente de ces deux affections, marchant de pair, évoluant en même temps.

3° De démontrer l'existence, dans certains cas catalogués typho-malaria, d'infection autre que par le bacille d'Eberth, d'infection par le coli-bacille, par exemple.

Dans les observations que nous rapportons, on a constaté la présence simultanée du bacille d'Eberth et de l'hématozoaire.

La même constatation a été faite par *Godfrey*, à l'hôpital de la Marine des Etats-Unis. *Kolinden* en 1894 est arrivé au même résultat.

En 1895, *Vincent*, 17 fois dans 17 cas de typho-malarial, a vu l'examen du sang périphérique lui déceler, en proportion variable, la présence de l'hématozoaire du paludisme. De plus, chez tous les sujets autopsiés, il a trouvé le bacille d'Eberth, même dans 2 cas où les altérations des plaques de Peyer étaient insignifiantes.

Mac Naughl, en 1896, dit avoir observé des hématozoaires dans le sang, pendant toute la durée d'une typhoïde.

Dans l'*Annuaire d'hygiène et de médecine coloniales* de 1907, page 84, le *Dr Mainguy*, relatant une épidémie de typho-malaria qui a sévi à l'*Ile ae la Reunion*, et qui a porté sur un nombre considérable de cas (200), signale également l'association constante du bacille et de l'hématozoaire.

Dans un deuxième groupe d'observations, nous avons constaté un tableau clinique absolument analogue à celui de la typho-malaria, mais dans lesquelles la recherche de l'hématozoaire a été négative.

Est-on en droit d'en conclure que, dans ces cas, il ne s agissait pas de typho-malaria ? Nous ne le croyons pas et nous estimons qu'il faut, en cette circonstance, savoir interpréter les faits.

Laveran a montré en effet, que, pendant l'évolution de la fièvre typhoïde chez les paludéens, souvent

les hématozoaires disparaissaient du sang périphérique pour y reparaître pendant la convalescence, si la fièvre palustre s'y manifestait à nouveau. C'était aussi l'opinion de *Bartholow*, que pendant le cours de la dothiénentérie, la malaria se tait pour reparaître ensuite.

A cet effet, nous rappellerons l'observation II où le sang, recueilli par ponction de la rate, accusa la présence de l'hématozoaire qu'on avait en vain cherché dans le sang périphérique.

Ce fait se remarque dans d'autres associations morbides, au cours de l'infection typhique. Une blennorrhagie aiguë cesse en quelque sorte, lorsque se déclare et évolue une fièvre typhoïde, mais le gonocoque n'a pas disparu pour cela et l'écoulement uréthral momentanément tari, réapparaît au moment de la convalescence. Il en est de même pour certaines dermatoses ; et l'on sait, par exemple, combien il est fréquent d'observer, pendant l'évolution de la typhoïde, la cessation du prurit acarien, prurit qui revient à la convalescence.

Ainsi donc, la bactériologie nous démontre d'une manière absolument indiscutable l'existence de l'association typho-malarienne, et elle nous permet de mettre en évidence l'hématozoaire de Laveran et le bacille d'Eberth.

Toutefois, à côté de ces formes typho-palustres proprement dites, M. *Vincent* a trouvé d'autres infections qui présentent, au point de vue séméiologique, une étroite analogie avec elles, mais qui relè-

vent, cette fois, de l'association du germe malarien et du *bacillus coli communis*. Cette *coli-bacillose* est sans doute secondaire, c'est-à-dire préparée et aidée par l'infection malarienne qui détermine assez souvent des diarrhées abondantes, pouvant favoriser la pénétration des microbes de l'intestin dans l'économie.

Quelle que soit la nature de ces typho-palustres, ou de ces coli-paludéennes, la ressemblance qu'affectent ces deux maladies ne permet ordinairement pas de les spécifier sans les secours de la bactériologie.

4° *Arguments tirés de l'anatomie pathologique*

Nous n'insisterons pas sur les arguments que l'on pourrait tirer des constatations anatomo-pathologiques, à cause des raisons que nous avons fait valoir plus haut sur la spécificité discutable de certaines lésions. Cependant nous y revenons, car, à l'aide de procédés spéciaux de coloration, il sera possible de rechercher dans la rate ou au niveau des plaques de Peyer le bacille et l'hématozoaire.

Pour l'étude des hématozoaires, *Bignani* recommande : fixation dans alcool absolu ou sublimé à 1 o/o avec 0,75 o/o de NaCl et 1 o/o d'acide acétique ; coloration par la solution aqueuse de safranine ; la solution de bleu de méthylène avec 1 pour 10.000 de potasse ; le brun Bismarck ou le rouge Magenta.

Thin préconise l'hématéine alunée et la cochenille (un jour ou deux dans l'hématéïne) ; laver à la solu-

tion d'alun, puis à l'eau, et colorer rapidement par la cochenille.

D'après *Billroth*, *Cornil* et *Ranvier*, l'accumulation du pigment noir dans les organes est caractéristique du paludisme. Dans la fièvre typhoïde et dans d'autres maladies infectieuses, les cellules de la pulpe splénique contiennent souvent des hématies à différents stades de transformation et du pigment ocre, mais ce pigment est facile à distinguer du pigment noir.

Nous allons maintenant essayer de préciser, ce qui, au point de vue anatomo-pathologique, dépend d'une manière à peu près indiscutable, de l'association typho-malarienne.

Les auteurs insistent, soit sur le peu d'intensité des lésions intestinales, au niveau des plaques de Peyer; soit au contraire sur la fréquence des perforations. Il s'agirait le plus souvent de lésions rappelant la pseorrhentérie, plutôt que de vastes plaques de Peyer hypertrophiées ou ulcérées.

En *Cochinchine*, d'après *Linquette*, la fièvre typhoïde ne montre à l'autopsie que des altérations frustes. A *Rome*, *Jacquot* signale également ce peu d'intensité des lésions intestinales chez les malades qui ont présenté simultanément les signes de paludisme et de dothiénentérie. C'est encore l'opinion de *Woodword*, de *Rœderer* et de *Wagler*. Notons cependant quelques faits un peu opposés à cette manière de voir, dans les observations de *Colin* et *Frison*, de *Kelsch* et *Kiener*.

Quoi qu'il en soit, il paraît bien établi, qu'au cours de ces infections mixtes, la typhoïde paraisse retentir moins fortement sur l'intestin que lorsqu'elle évolue seule, pour son propre compte. D'ailleurs, cette atténuation a été signalée dans d'autres affections ; notamment au cours d'une épidémie de rougeole et typhoïde qui sévissait à *Saint-Etienne*, en 1859.

Hâtons-nous d'ajouter qu'en n'en saurait inférer à une force moindre du virus typhique, au contraire. Nous le montrerons dans notre exposé clinique. Mais avant d'aborder cet exposé, nous croyons utile de présenter l'observation suivante qui nous paraît bien résumer le tableau symptomatique le plus souvent constaté.

H..., vingt-quatre ans, soldat à la *Légion étrangère*, entre à l'hôpital de *Saïda* le 23 juillet 1906. Mis en observation à l'infirmerie régimentaire le 18, parce qu'il présentait des symptômes d'embarras gastriques avec lumbalgie surtout accusée à gauche et 38°2 de température, ce soldat est pris brusquement le 20, à 8 heures du soir, d'un frisson violent, qui va en s'accentuant. Il ne peut pas se réchauffer malgré les couvertures et les draps chauds dont on le couvre. Le frisson dure jusqu'à près de minuit. Alors peu à peu le malade se réchauffe, mais en même temps il s'agite ; il se plaint d'une chaleur vive, désagréable. Il demande à boire à plusieurs reprises. Vers 3 heures du matin, une détente survient ; le soldat est abattu épuisé, le visage couvert de sueurs froides, profuses.

La température prise soigneusement d'heure en heure, accuse :

8 heures du soir, 38°6 ; 9 heures, 39°2 ; 10 heures, 39°2 ; 11 heures, 40°4 ; minuit, 40°2 ; 1 heure, 39°6 ; 2 heures, 38°4 ; 3 heures, 37°2.

On lui administre 50 centigrammes de quinine à 8 heures du matin et 1 gramme à midi.

24 juillet. — Nouvel accès à 6 heures du soir. La fièvre dure un peu moins ; une heure et demie environ. On lui donne 1 gr. 5 de quinine dans la journée, aux mêmes heures.

25 juillet. — Apparition de vésicules d'herpès sur la commissure labiale gauche ; à 4 heures, nouvel accès ; le frisson dure jusqu'à 8 heures ; la température est de 41°3 à 9 h. 1/2 ; le malade délire ; il est furieusement agité ; on a peine à le maintenir. Vers minuit il retombe dans un état de profonde stupeur, néanmoins il pousse des cris plaintifs, porte souvent la main à sa tête et accuse par ses grimaces une céphalée assez vive. A la visite du matin, le malade dort, il semble être plus calme ; cependant la température persiste, elle est de 37°6. Quinine à la dose habituelle.

26 juillet. — La température ne tombe pas malgré la quinine. On l'attribue à des phénomènes pulmonaires que présente le malade : il y a de nombreux râles sous-crépitants à la base droite, sur une hauteur de quatre travers de doigt ; de la base jusque vers la pointe de l'omoplate, on note de la submatité. En avant et à gauche, des râles sibilants, qui sont perçus également dans l'aisselle.

28 juillet. — Les phénomènes pulmonaires semblent s'atténuer.

La diarrhée, insignifiante à l'infirmerie, nulle au moment

de l'entrée à l'hôpital, reprend de plus belle. Les selles passablement fétides, se produisent deux fois dans la journée ; quatre fois très abondantes dans la nuit du 28 au 29. Le malade n'a presque pas dormi.

29 juillet. — Au matin, il a le regard brillant, il est très agité, il a par moment des *soubresauts* manifestes.

30 juillet. — Au réveil, il y a des vomissements abondants ; H... vomit encore une fois vers 6 heures du soir. La diarrhée redouble d'intensité et de fréquence : 10 selles dans la journée et la nuit du 30 au 31. Le pouls est *dicrote*, à 110, le cœur est normal. Aux poumons des râles sibilants à gauche. Sur le thorax se montrent quelques petites taches rosées lenticulaires. La pression de l'abdomen est douloureuse à droite ; la percussion du foie l'est également. Le foie déborde de trois bons travers de doigt le rebord costal.

La rate est particulièrement volumineuse ; on la sent facilement ; son pôle inférieur déborde largement. La dépression, même légère de la paroi, réveille une sensibilité très désagréable et une défense musculaire, quand on insiste un peu.

31 juillet. — La fièvre est toujours en plateau. L'examen du sang montre des hématies saines ; le séro-diagnostic est positif au 1/50 ; l'examen des selles décèle le bacille d'Eberth.

Le malade entre en convalescence le 5 août et part en congé le 19.

Ajoutons cette deuxième observation : C'est celle d'une dame M. P... âgée de trente-trois ans, cultivatrice à T..., ancienne paludéenne, ayant eu plusieurs crises. Elle entre à l'hôpital avec un accès de fièvre, du type tierce se détachant nettement sur la courbe de température. Le troisième jour, la

température monte à 40°2 pour retomber à 38°9 le quatrième jour au matin.

Le quatrième jour, à 40°1 et à 39 degrés le cinquième jour au matin.

Le cinquième jour à 39°6 et monte à 39°8 le sixième jour au matin.

Le sixième jour à 40°2 et monte à 40°4 le septième jour au matin.

Le septième jour à 40°8 pour retomber à 38°6 le huitième jour au matin.

Le huitième jour à 40°2 et retombe à 39 degrés le neuvième jour au matin.

Le neuvième jour à 39°8 et monte à 40°2 le dixième jour au matin.

Le dixième jour à 41°3 pour retomber à 36°6 le onzième jour au matin.

Le onzième jour à 38°2 et la malade meurt par hémorragies intestinales, confirmées par l'autopsie. Le séro-diagnostic avait été positif.

Nous sommes en mesure maintenant d'aborder l'étude clinique de la typho-malaria. Nous ne nous occuperons que des cas où l'association des deux manifestations morbides est telle, que la maladie observée prend un cachet bien spécial. En effet, il ne peut être question, dans cette description, d'une fièvre typhoïde évoluant chez un ancien paludéen, lorsque cette typhoïde n'est pas influencée par le paludisme antérieur. Nous n'avons en vue que les cas

où les deux affections se pénètrent, continuent leurs effets, c'est-à-dire les cas où le terme de *typho-malaria* a toute sa valeur.

SYMPTOMATOLOGIE

Dans cette association, les deux fièvres exercent l'une sur l'autre une influence réciproque, que nous avons à préciser : 1° *dans leur type thermique* ; 2° *dans leurs symptômes les plus caractéristiques* ; 3° *dans leurs complications.*

Le *type thermique* de la fièvre typhoïde ordinaire est celui d'une fièvre continue rémittente, d'une durée de trois à six septenaires. Celui des fièvres palustres est essentiellement variable, protéiforme. On peut concevoir, *a priori*, que les fièvres proportionnées participeront à la fois du type continu et du type intermittent (*Kelsch et Kiener*). Les accès palustres se manifestent en pleine évolution du processus dothiénentérique. Le frisson survient tout à coup ; la température s'élève pour retomber brusquement, au milieu de sueurs, au taux habituel. La mélanémie, la concomitance de *vomissements bilieux* ou d'un léger ictère, la tuméfaction rapide du foie et de la rate, marquent la signification de ces paroxysmes et les distinguent des exacerbations que peuvent introduire les phlegmasies viscérales intercurrentes.

Un caractère plus important est que la continuité

de la fièvre est interrompue, à intervalles réguliers, par des rémissions presque apyrétiques, suivies de redoublements fébriles excessifs, comme si la fièvre était tantôt contrariée, tantôt renforcée par l'association des deux principes morbides. Les modifications thermiques peuvent être encore plus considérables ; la fièvre typhoïde peut se dissimuler complètement sous les traits d'accès plus ou moins rebelles, accompagnés d'anémie, de faiblesse et de cachexie, et ne se révéler que par l'apparition soudaine d'une perforation intestinale, comme dans l'observation du mémoire de M. *Abeille*.

Ces modifications considérables, apportées au tracé thermique, nous font prévoir la difficulté très grande du diagnostic de certaines formes typho-palustres et rémittentes, typhoïdes palustres.

Une deuxième question à examiner est celle de l'influence réciproque qu'exercent l'une sur l'autre, les deux maladies, au point de vue de leur gravité respective.

D'après les recherches de M. *Mourson* la gravité, de la typhoïde est plus grande dans les pays à fièvre palustre que dans les régions qui en sont exemptes ; on y observe notamment une exagération des symptômes nerveux.

La fièvre typhoïde est susceptible de susciter l'apparition de vrais accès pernicieux dont les accidents consistent dans le délire, le coma, les convulsions, l'algidité, les congestions pulmonaires, l'ictère, et se distinguent par leur intensité et la soudaineté de

leur explosion, des symptômes graves analogues qui peuvent surgir dans la fièvre typhoïde simple.

Il semble toutefois que les accidents pernicieux qui surviennent dans les cours d'une fièvre continue, se présentent avec un appareil symptomatique moins bruyant que dans les fièvres intermittentes.

Enfin, l'action simultanée des deux poisons sur certains organes peut, faire naître des accidents imputables aussi bien à la typhoïde qu'à l'impaludisme : syncopes, mort subite et surtout hémorragies, qu'il s'agisse d'hémorragies intestinales, ou sous-cutanées, muqueuses, rénales, etc.

Signalons également comment, grâce à l'état permanent de congestion et d'irritation phelgmasiques des viscères abdominaux, sont favorisées les localisations paludéennes sur le foie, la rate, les reins, toutes manifestations préparant l'impaludisme chronique.

D'après des études cliniques faites tout récemment par le *Dr Mainguy*, au cours d'une épidémie observée à *l'île de la Réunion*, le tableau est le suivant : le plus souvent l'affection débute sans période prodromique. Brusquement, un violent frisson ouvre la scène, la température monte à 40 degrés et s'y maintient pendant la durée de la maladie. Plus rarement le malade traîne pendant quelques jours à une semaine, avec de la fatigue généralisée, des douleurs musculaires, de l'inappétence, des maux de tête, avant l'apparition des symptômes typhiques. Avec l'élévation brusque de la température, il se produit une céphalalgie violente, de l'insomnie per-

sistante, des vertiges, des bourdonnements d'oreille. La langue se couvre d'un enduit blanchâtre et l'anorexie est complète ; le visage prend rapidement un air de prostration.

Les formes adynamiques sont plus fréquentes que les formes ataxiques. Dès la première semaine, il y a de la congestion bronchique, avec râles sibilants.

Quelques malades présentent du septième au dixième jour une éruption de taches violacées sur la poitrine et les membres supérieurs.

Les symptômes nerveux caractérisés par la surdité, les rêvasseries, le délire tranquille, sont presque toujours constants. La constipation, notée dès le début de l'affection, persiste jusque vers la fin de la deuxième semaine, et s'accompagne de météorisme. Les hémorragies intestinales sont observées également. La rate est toujours augmentée de volume et douloureuse à la pression. La température n'a point la régularité constatée dans la fièvre typhoïde classique, atteignant dès le début 40 degrés, elle subit de fortes oscillations, comme dans l'accès paludéen, et se maintient très élevée, pendant trente à quarante jours. C'est là la durée moyenne de la typho-malaria. La convalescence est toujours très longue et les malades ne peuvent être considérés comme guéris qu'à la fin du deuxième mois. (*Signalons danscette épidémie, la mortalité globale de 23 o/o.*)

Les formes cliniques suivant lesquelles peut évoluer la typho-malaria sont très nombreuses selon que l'on considère les modifications thermiques,

les complications susceptibles de se produire, enfin même, suivant les localités où l'association des deux affections se réalise.

D'une manière générale, on peut admettre, avec *Kelsch et Kiener*, que la typho-malaria débute comme une véritable fièvre intermittente quotidienne, double, tierce..., dont les intervalles apyrétique ssont marqués par une adynamie profonde et dont les accès, rebelles au sulfate de quinine, reviennent avec une force croissante, s'allongent et se rapprochent de plus en plus jusqu'à la continuité.

La malaria de certains pays peut donner naissance à des formes encore plus inattendues. Telle serait une maladie qui fait des ravages en *Bosnie* et en *Herzégovine*, et qui est connue sous le nom pittoresque de *typhus des chiens* :

« Après des prodromes qui durent deux à trois jours, avec lourdeur de tête, malaise général, constipation, la maladie éclate par une fièvre qui s'élève brusquement à 40 degrés. Dès le troisième jour, apparaissent de la diarrhée, des épistaxis, des hémorragies intestinales. A partir du sixième, la fièvre tombe, mais la diarrhée et la tuméfaction de la rate persistent. Pendant toute la durée de la fièvre, le pouls est ralenti ; il descend quelquefois jusqu'à 50 pulsations. La convalescence est lente, elle demande trois ou quatre semaines.

« Les garde-robes de ces malades contiennent le bacille typhique. » (Chantemesse, *in traité Charcot-Bouchard*, p. 157.)

A propos de cette constatation, M. le professeur *Chantemesse* fait la remarque suivante : cette modification du virus typhique chez les anciens paludéens se comprend facilement, si l'on se rappelle que chez eux, les spirochètes qui se montrent dans leur sang à l'occasion d'une attaque de fièvre récurrente, n'acquièrent pas leurs dimensions ordinaires ; ils ne décrivent en général qu'un ou deux tours et n'atteignent jamais la longueur du diamètre d'un globule rouge, Il s'ensuit qu'il serait intéressant d'étudier les variations morphologiques et biologiques d'un bacille d'Eberth, proliférant chez un individu qui présente parallèlement une infection palustre. Nous ne faisons qu'indiquer ce côté de la question.

Telles sont donc les différentes modalités que peut revêtir cliniquement la typho-malaria ; retenues spécialement : les modifications profondes imprimées au tracé thermique ; l'importance des vomissements bilieux, de la splénomégalie et de l'hépatomégalie ; la fréquence des complications bronchiques et nerveuses, ainsi que l'exagération des manifestations intestinales, toutes conditions, cela se comprend aisément, qui viennent singulièrement comme nous le verrons, assombrir le diagnostic. Il est également facile de concevoir, comment, malgré la connaissance des symptômes que nous venons d'énumérer, le diagnostic de la typho-malaria peut être extrêmement difficile, soit que dans l'association des deux affections, l'une soit méconnue, soit que l'une des deux rappelle, dans son évolution, l'ensemble

des symptômes qu'il est plus fréquent de rencontrer dans l'autre.

Diagnostic positif et diagnostic différentiel. — Comment pourrons-nous affirmer la réalité de l'association ? Uniquement, nous l'avons vu, par les procédés bactériologiques : recherche de l'hématozoaire dans le sang et du bacille d'Eberth dans le sang ou dans les matières ; ou bien par les procédés biologiques : séro-réaction, réaction de fixation.

A l'aide seule de la clinique, le diagnostic est extrêmement difficile, soit qu'il s'agisse d'une rémittente typhoïde, soit qu'on ait affaire à une malaria aiguë, prolongée, ou une association de tuberculose et de typhoïde, celle-ci évoluant parfois dans ces cas, sous un masque qui rappelle un peu l'allure de la typho-malaria.

Avant de recourir aux recherches bactériologiques absolument indispensables pour établir de façon certaine le diagnostic différentiel, il est certains éléments que le médecin doit connaître et qui l'aideront dans sa tâche.

La provenance des malades, leur profession, leurs antécédents, l'époque de l'année, fournissent des indications précieuses au point de vue diagnostic. La connaissance des occupations habituelles ou accidentelles a une grande importance. Tel malade habitant un pays où sévit endémiquement la typhoïde, s'est employé au dessèchement d'un marais, à des travaux de terrassement ou de culture ; tel chasseur ou soldat a traversé des contrées insalu-

bres ; a bu une eau de provenance douteuse. Il est enfin indispensable de bien connaître les contrées où sévissent les deux maladies et celles qui en sont indemnes. Pour ce dernier point, nous nous contenterons d'indiquer les régions européennes et autres qui nous intéressent plus particulièrement, et qui sont à l'abri de ce double fléau.

Il est peu de territoires des *zones torride et tempérée* qui soient à l'abri de la typhoïde. En *Europe* les principaux foyers de paludisme sont également ceux où la typhoïde sévit activement.

L'Italie, « ce pays riant et enchanteur de la Musique, de la Poésie, est malheureusement aussi le pays où la malaria et la dothiénentérie sont le plus propagées, parmi les pays de l'Europe ; exception faite cependant pour certaines régions, tout humides soient-elles, de l'Italie supérieure. En résumé, toute la côte orientale de la belle péninsule, jusqu'aux pieds des *Apennins* qui la traversent longitudinalement, est hantée par les brises délétères de ces deux maladies. En revanche, la côte occidentale en souffre moins.

En *Grèce*, il n'est pas de provinces où ces affections ne règnent endémiquement ou épidémiquement.

En *Autriche-Hongrie*, dans les régions de la Haute-Autriche, au *Tyrol*, en *Corinthe*, en *Styrie*, en *Bohême*, sur les montagnes sud-ouest, la malaria manque et la typhoïde est rare.

En *Hongrie*, ces maladies reviennent épidémiquement tous les ans.

En *Suisse*, de même, les environs de *Zurich* et du *lac de Genève* exceptés, le reste du pays est salubre.

En *France*, la typhoïde existe dans les mêmes régions où règne le paludisme, depuis l'embouchure de la Loire, vers l'Est, jusqu'à Tours, et à travers tout le littoral occidental couvert de marécages jusqu'aux Pyrénées, sur la côte du Midi, jusqu'aux bouches du Rhône.

En *Espagne* et au *Portugal*, de grands foyers de malaria et de typhoïde se concentrent sur la côte sud-ouest. Mention doit être faite pour les côtes septentrionales de l'Espagne, la *Galicie*, les *Asturies* et les provinces du nord du Portugal qui recèlent les associations morbides de ces maladies dans leurs formes les plus graves.

En *Afrique*, c'est la côte de *Guinée*, le *Sénégal*, *Madagascar*, l'*Egypte* et surtout l'*Algérie*, dans le département d'*Oran*, à *Sidi-Bel-Abbès*, *Mascara*, *Arzew* et *Mostaganem*. Des observations curieuses de typho-malaria nous viennent d'amis qui ont fait un séjour plus ou moins long dans les hôpitaux militaires de ces localités. Elle sévit également dans le département d'*Alger* et de *Constantine*.

En *Amérique*, la côte occidentale ne le cède guère en propagation et en malignité ; ces maladies prédominent aussi sur le groupe des îles occidentales de *Domingo*, *Jamaïca*, *Tabago*.

Dans l'*Amérique du Nord*, elles éclatent parallèlement dans les Etats du littoral du golfe mexicain.

En *Asie*, tout le long des cours de l'Idien et du

Gange ; de même sur la côte occidentale de la partie antérieure de l'Inde, les deux affections acquièrent une propagation assez considérable.

Elles se manifestent sur tout le littoral sud et sud-ouest, et sur les bords des grands fleuves, avec une extrême violence.

En *Syrie*, toute la côte en est infectée. La même chose se remarque en *Asie Mineure*, en *Arabie* sur les rives de la *mer Rouge*, du *golfe Persique* et tout le long des bords du *Tigre*.

En *Australie*, sur la terre ferme, la malaria et le paludisme sont bien observées, mais bénignes. Elles feraient complètement défaut dans les îles Hébrides et les îles de Sociétés.

Il nous faut faire ressortir les zones européennes qui sont à l'abri de ces fléaux ; c'est surtout *en Autriche*, au *Tyrol*, en *Bohême*, sur les *frontières* de *l'Allemagne*. De même la *Suisse montagneuse* en est exempte ; le littoral riverain et lacustre, les lacs de *Zurich* et de *Landrée* exceptés.

Pronostic. — A la notion d'antagonisme entre le paludisme et la typhoïde, a succédé une notion tout autre, assez justifiée, de cause favorisante, prédisposante, jouée par le paludisme vis-à-vis de la fièvre typhoïde. De plus, il est aisé de concevoir combien, par suite de la cachexie, de l'anémie causée par la malaria, l'individu qui contracte dans ces conditions, la typhoïde, aura moins de chance de triompher de cette nouvelle infection, ou tout au moins, sera plus exposé qu'un autre à de multiples

complications. En effet, on voit parfois à la suite de fièvre typhoïde, le paludisme revêtir une nouvelle gravité, ou dans d'autres cas, brûler en quelque sorte les étapes et passer facilement à l'état chronique. Cependant, il ne faudrait rien exagérer ; nous savons que la mortalité ne dépasse pas 23 o/o, alors même que la thérapeutique employée laissait à désirer, par le fait du mauvais vouloir des populations atteintes. Il est évident que cette gravité dépend également du « *génie épidémique* » particulier aux cas observés.

Traitement. — Nous pensons que le traitement doit d'abord être prophylactique, c'est-à dire qu'en un pays où règne la malaria, on ne doit pas se contenter de combattre préventivement cette affection, mais avoir toujours présent à l'esprit qu'il n'existe pas d'antagonisme entre le paludisme et la typhoïde, et s'occuper parallèlement de la prophylaxie de cette dernière maladie ; surveiller à ce point de vue les eaux des rivières, l'eau potable, les canalisations, les fosses d'aisances, etc., et en cas d'épidémie de fièvre typhoïde, prendre toutes les mesures de désinfection nécessaires, pour éviter la propagation du fléau à l'aide des effets souillés, des matières fécales, des eaux contaminées, etc.

En dehors de ces mesures d'hygiène et de prophylaxie générales, le traitement doit être également curatif de l'association typho-malarienne, une fois constituée.

Nous avons suffisamment insisté, au cours de notre description sur l'inefficacité de la quinine dans

ces cas ; néanmoins, il sera bon d'en faire usage aux moments de poussées thermiques excessives ; et employée judicieusement à ces moments, la quinine pourra parfois amener la sédation des phénomènes nerveux. De toutes façons, il sera utile de donner au malade une préparation contenant de l'extrait de quinquina, dont l'effet s'adresse à la fois aux éléments palustre et typhoïde. Mais le traitement de choix, celui qui rend les plus grands services, est la *balnéation*. Non pas la balnéation suivant la méthode de *Brandt*, mais une balnéation appropriée à la forme de typho-malaria, au degré thermique constaté chez le malade, à la manière dont celui-ci fait les frais de la réaction qui suit le bain.

On combinera à cette balnéation froide, les enveloppements humides et froids du thorax contre les manifestations pulmonaires, les ablutions froides de la tête, ou la vessie de glace en permanence, lorsque les symptômes nerveux auront une trop grande acuité.

Nous n'insisterons pas outre mesure sur ces indications qui ne présentent rien de particulier en ce qui concerne le traitement spécial de la typho-malaria.

CONCLUSIONS

I. — *Il n'y a pas antagonisme entre la fièvre typhoïde et la malaria.*

II. — *L'association de ces deux affections peut se faire de différentes manières :*

1° Chez un ancien paludéen, ne présentant pas depuis longtemps d'accidents de paludisme, il est possible de constater l'apparition d'une fièvre typhoïde, qui peut évoluer sans modifications spéciales et sans réveiller le paludisme ;

2° Dans certains cas, la fièvre typhoïde constitue simplement une maladie intercurrente, au cours d'un paludisme, et ne paraît pas cliniquement modifiée par cette association, ni retentir sur l'évolution du paludisme. A ces formes se rattachent les faits, où l'examen du sang ne révèle que l'existence de bacilles d'Eberth ; l'hématozoaire ne paraissant qu'au moment de la convalescence ;

3° Parfois enfin, il y a coexistence entre les manifestations palustres et typhoïdes ; et non seulement coexistence indifférente, mais *association* morbide véritable. L'examen du sang montre à la fois le bacille et l'hématozoaire. Ces faits plus fréquents qu'il est classique de le répéter, sont à l'heure

actuelle bien établis par de nombreuses observations soumises au double contrôle bactériologique et biologique.

A ces faits correspond véritablement le nom de *typho-malaria*.

III. — *Anatomiquement*, cette association paraît diminuer l'intensité habituelle des lésions intestinales ordinaires de la typhoïde, et accentue la rapidité d'évolution des lésions du paludisme.

Cliniquement, le type thermique est complètement modifié ; il affecte parfois le type rémittent, parfois un type extrêmement irrégulier.

Les particularités dominantes sont l'hépatalgie et la splénomégalie intenses et rapides ; les vomissements bilieux, le peu d'efficacité de la quinine, la violence des phénomènes de fluxions pulmonaires, la fréquence des accidents nerveux ou des complications telles que syncopes, mort subite, hémorragies, surtout la longue durée d'évolution et de la période d'état — trente jours environ — et de la convalescence — deux mois — la gravité soit immédiate (accès pernicieux, hémorragies, perforations intestinales), soit par évolution rapide, dans la suite, vers le paludisme chronique.

IV. — *Le traitement* comporte donc une sanction prophylactique, mesures d'hygiène sévères, en ce qui concerne les eaux dans un pays où règne le paludisme ; où la notion d'antagonisme doit faire place à celle de cause prédisposante, incitant à un redoublement de vigilance, tant au point de vue

préventif, qu'en celui des mesures à prescrire en cas d'épidémie (surveillance des eaux, mesures d'hygiène générale, ébullition des eaux de boissons, etc., prophylaxie générale du paludisme.)

Le traitement de la typho-malaria consiste surtout en la balnéation bien réglée et en l'application d'enveloppements frais du thorax. La quinine sera donnée aux moments des poussées thermiques excessives, bien que son efficacité, au cours de cette association microbienne, soit réduite, niée même absolument, par la plupart des auteurs.

Vu : le Président de la thèse
PAUL BAR

Vu : le Doyen
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

Abeille. — Gaz. des Hôpit., 1851.

Ascolli. — Sull'utilita dell essame del sangue sulla diagnosi di malaria. Roma, 1892.

Autolisi et *Angelini.* — Riforma medica, 1890.

Bacelli. — Subcontinua tifoïdea. Roma, 1876.

— Riforma medica-degli ospidali, février 1897.

Bonnaud. — Thèse de Paris, 1851.

Boudin. — Traité des fièvres intermittentes. Paris, 1842.

Chantemesse. — Art. typhoïde in Charcot-Bouchard.

Cocud. — Des complicat. de la diathèse palud., 1870.

Colin. — De la fièvre typhoïde palustre. Arch. gén. de méd., 1876.

Corre. — Traité des fièvres bil. et typh. des pays chauds, 1883.

Damlewsky. — Ann. de l'Institut Pasteur, 1890.

Dubouè de Pau. — De l'impaludisme, 1867.

Dumay. — Thèse de Montpellier, 1868.

Dupont. — La fièvre typhoïde et la fièvre rémittente dans la zone torride. Arch. de méd. navale, t. XXX.

Fallier. — Thèse de Paris, 1861.

Frison. — Contrib. à l'hist. de la fièvre typh. en Algérie, 1867.

Gancel. — Etude sur la fièvre typho-palustre. Arch. de méd. milit., 1892, t. XX, p. 282 et 520.

Grimaux et *Laborde*. — Académ. de Méd., 1893, février 14.

Jacquot. — Rec. de mém. de méd. milit., 1854 et études critiques sur l'école de Rome.

Jeanselme. — Précis de Pathologie exotique.

Kelsch et *Kiener*. — Maladies des pays chauds. p. 341.

Laveran. — De la contagion de la fièvre typh. Arch. de méd. milit., 1884, t. III, p. 145. Traité des fièvres palustres. Traité du paludisme.

Le Dantec. — Pathologie exotique.

Mamoursky. — In méd. moderne, 1896, 15 janvier.

Mainguy. — Ann. d'Hyg. et de Méd. colon., 1907, p. 86.

Massi. — La fièvre typhoïde en Algérie. Rec. de méd. milit. 1866.

Mavrogeny Pacha (S.-E.). — Confér. médic. sur la malaria.

Mourson. — De la fièvre typh. Arch. de méd. nov. 1885, t. XLIV, p. 61.

Nepple (P.-F.). — Traité sur les fièvres rémittentes et intermittentes.

Patrick Manson. — Malaria Chart. The British med. Journal, décembre 1894.

— Les maladeis tropicales.

Paul (C). — De l'antagonisme en pathologie et en thérapeutique. Th. Paris, 1866.

Philippe. — Rec. de mém. de méd. milit., 1869, t. XXIII.

Régnier. — Epidémie de fièvre typh. palustre à Batna en 1881.

Sorel. — Gaz. hebd., 1880.

Thoinot. — Art. typhoïde in Brouardel et Gilbert.

Thompson. — American journ. of med. sc., 1894.

Vincent (H.). — Académie de médecine, 29 oct. 1895.

Zemanek. — Der militœrarzt, 1890, p. 9.

Wood. — Edimb. méd. jour., juin 1880.

Woodword. — Typho-malarial fever : it isa special type of fever. International exhibition of 1876. Philadelphia, 1876.

Imp. de la Faculté de médecine, Henri Jouve, 15, rue Racine, Pari